

CONFERENCE DE PRESSE

22 janvier 2018

ERiCAN

Dossier de presse



SOMMAIRE

Le projet ERiCAN	3
Qu'est-ce que la résilience thérapeutique ?.....	5
La vision ERiCAN : un changement de paradigme	6
École postdoctorale.....	7
ERiCAN : un projet conjoint IAB / CRCL	9
L'action du Fonds de dotation MSDAVENIR & du CLARA.....	10
Contacts presse	13

Le projet ERiCAN

Les cancers sont des écosystèmes hautement adaptatifs qui reposent sur des interactions complexes entre les cellules cancéreuses, leur microenvironnement et le système immunitaire. Cette capacité d'adaptation sous-tend leur potentiel évolutif et leur résilience face aux traitements. Ce facteur est la principale cause d'échec des traitements actuels.

ERiCAN (*Epigenetic Reprogramming of Cancer cell Plasticity and Resilience*) a pour but de décrypter les mécanismes moléculaires et cellulaires de la résilience thérapeutique et d'ainsi proposer de nouvelles approches thérapeutiques visant à cibler les programmes génétiques, épigénétiques et cellulaires qui sont à la base de la plasticité et de la capacité des cancers à évoluer vers la résilience.

Le projet est financé par la Fondation MSDAVENIR pour 4 ans sur 2,1 millions d'euros. La gestion financière a été confiée à la délégation Auvergne Rhône-Alpes de l'Inserm.

Objectifs du projet

- Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui caractérisent les écosystèmes tumoraux les plus résilients
- Identifier les marqueurs de l'écosystème tumoral impliqués dans la résilience
- Proposer des approches innovantes pour contrecarrer la résilience

Résultats attendus

Le projet ERiCAN permettra d'identifier des marqueurs de prédisposition à la réponse ou à la résistance aux traitements. Il s'agit également de développer des stratégies innovantes pour limiter la résilience thérapeutique et améliorer l'efficacité des traitements.

ERiCAN a pour objectifs de générer des modèles innovants et des données associées provenant de patients. La caractérisation des mécanismes engendrant la résistance aux traitements et la rechute permettra d'identifier des marqueurs de prédisposition à la réponse aux traitements pour éviter la résistance et développer des stratégies thérapeutiques innovantes pour limiter la résilience thérapeutique améliorant l'efficacité des traitements.

ERiCAN, sur quelles pathologies ?

ERiCAN concentre ses efforts sur deux pathologies cancéreuses pour lesquelles les deux centres ont acquis une expertise significative, le cancer du poumon non-à petites cellules (CPNPC) et le mélanome malin (MM). Ces deux cancers sont actuellement des « preuves de concepts » pour le développement de thérapies ciblées et des immunothérapies. Dans ces deux pathologies, ces traitements ont démontré des bénéfices majeurs mais la résilience thérapeutique se développe presque systématiquement, provoquant la rechute de formes très agressives souvent intraitables par les méthodes disponibles.

Programmes translationnels et cliniques

En termes d'impacts translationnels et cliniques, trois retombées majeures sont envisagées :

1. Le développement de biomarqueurs pour prédire la survenue de la résilience thérapeutique ;
2. La possibilité d'utiliser des modèles PDX patients-spécifiques dans des tests fonctionnels visant à orienter la décision thérapeutique,
3. L'identification de nouvelles cibles, telles que par exemple les facteurs impliqués dans le remodelage de la chromatine ou dans la transition épithélium-mésenchyme.



« Grâce au soutien de MSDAVENIR et avec le concours du Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes (CLARA), le CRCL et l'IAB unissent aujourd'hui leurs forces pour aborder de façon multidisciplinaire et globale la question de la résistance et de la rechute. Notre volonté de s'unir face à cet immense défi sociétal traduit l'engagement d'une grande communauté de chercheurs, médecins, personnels techniques et étudiants, au service des patients et de leurs proches ».

Prs. Pierre HAINAUT, Directeur de l'IAB et Alain PUISIEUX, Directeur du CRCL
Co-porteurs du projet ERiCAN



« Nous sommes très heureux d'apporter notre soutien aux équipes d'ERiCAN. L'ampleur et l'ambition de ce projet ainsi que la collaboration entre les centres de recherche sont la preuve du dynamisme et de l'excellence de la recherche française, en particulier dans le domaine clé de l'oncologie pour lequel la France occupe une place de premier plan ».

Dr Dominique BLAZY, Président du Conseil scientifique de MSDAVENIR

Qu'est-ce que la résilience thérapeutique ?

Le déchiffrement du génome humain à l'aube de ce millénaire a révolutionné notre compréhension de la structure et de la diversité du génome des cellules cancéreuses, offrant pour la première fois un cadre conceptuel logique pour le développement de nouvelles thérapies ciblées sur des voies signalétiques spécifiquement activées dans les cancers et sur les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire. Ces nouvelles thérapies permettent aujourd'hui de proposer des solutions thérapeutiques dans de nombreux cancers considérés autrefois comme incurables, avec pour conséquence une amélioration significative de la survie.

Toutefois, en dépit de réponses rapides et spectaculaires, ces nouvelles thérapies se heurtent à la survenue de phénomènes de résistance, entraînant quasi-systématiquement des récurrences extrêmement agressives qui échappent à l'arsenal thérapeutique actuel. Cette « résilience thérapeutique » est la conséquence l'extraordinaire capacité d'évolution adaptative des cellules cancéreuses, qui s'avèrent capables de se reprogrammer très rapidement pour produire une diversité de génotypes et de phénotypes permettant l'émergence et la sélection de nouvelles formes résistantes capables de se développer même en présence d'agents cytotoxiques puissants.

La vision ERiCAN : un changement de paradigme

La vision de ce projet est que chaque cancer constitue un écosystème complexe et hautement adaptatif, au sein duquel les cellules cancéreuses transforment leur microenvironnement et coopèrent avec lui pour faire émerger des formes résilientes selon des processus qui leurs sont propres. Dans les tissus normaux, les processus de reprogrammation cellulaire produisent des phénotypes extrêmement stables et robustes, définis par des interactions spatio-temporelles complexes entre cellules, sous le contrôle des programmes de différenciation mis en œuvre au cours du développement et de la régénération. Au contraire, dans les cancers, la reprogrammation obéit à une logique différente, produisant des phénotypes hautement instables capables de générer rapidement de nouvelles formes mieux adaptées qui subvertissent les mécanismes de contrôle opérant au niveau cellulaire, tissulaire ou systémique. Cette instabilité constitutive détermine l'évolution clonale des génomes tumoraux, selon une logique d'arborescence qui reproduit au niveau cellulaire les principes de l'évolution Darwinienne. Les cancers constituent donc des écosystèmes évolutifs au sein duquel des espèces émergentes (les cellules cancéreuses) recrutent et reprogramment des cellules normales pour former des entités fonctionnelles dynamiques, résilientes et agressives.

Le point de vue original d'ERICAN est d'aborder la question de la plasticité cellulaire et de la résilience des cancers sous l'angle de l'épigénétique. Selon ce point de vue, la dynamique adaptative des cancers est déterminée par l'organisation de leur épigénome, qui détermine l'accessibilité des structures chromatiniennes et la mise en place des programmes transcriptionnels. L'organisation de l'épigénome est elle-même directement dépendante du contexte métabolique et micro-environnemental de la cellule. Dès lors, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dynamique écosystémique des cancers ne sont pas seulement dictés par l'accumulation séquentielle d'altérations génétiques qui activent ou inactivent des gènes de cancer spécifiques. Au contraire, ces dernières ne représentent que la partie émergée d'un iceberg de processus épigénétiques qui anticipent et déterminent les paysages mutationnels caractéristiques des cellules cancéreuses.

Cette vision a des implications cliniques majeures. Elle écarte définitivement l'hypothèse du traitement ciblé-miracle (« *the miracle bullet* »), qui ne pourrait dans le meilleur des cas que défricher l'écosystème tumoral pour accélérer l'émergence de formes encore plus agressives.

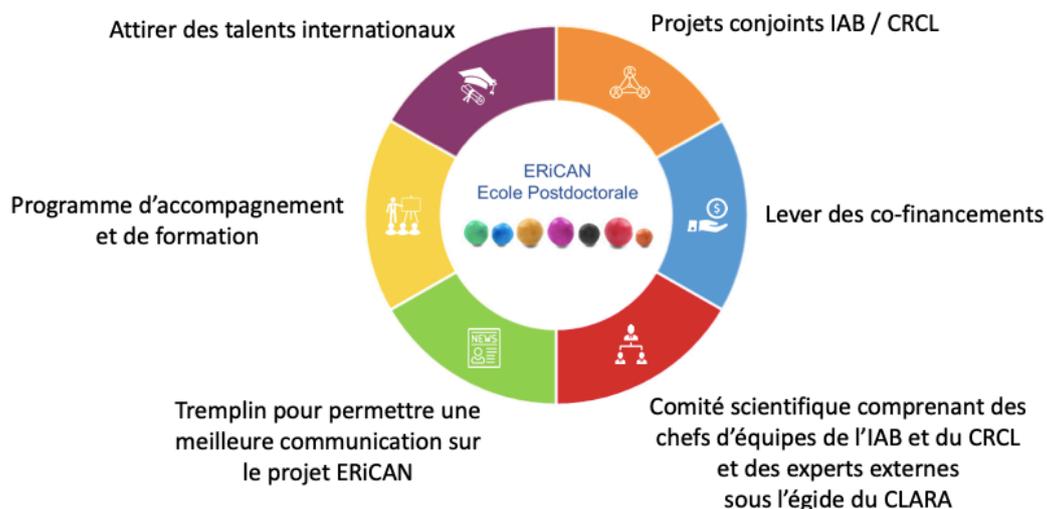
Il s'agit donc de changer de paradigme et de focaliser l'effort de recherche sur la compréhension des mécanismes de reprogrammation qui sont à la base de l'exceptionnelle plasticité des cellules cancéreuses. Cette vision porte en elle une nouvelle approche de la médecine personnalisée, visant à caractériser les cancers comme des écosystèmes uniques et cherchant à les contrôler par l'élimination des espèces les plus dynamiques en ciblant les mécanismes de la plasticité épigénétique et cellulaire.

École postdoctorale

ERiCAN propose de développer une partie importante de son programme par la mise en place de projets de recherche postdoctoraux ciblés sur les objectifs spécifiques du programme. Ces projets de recherche s'inscriront dans les objectifs des travaux décrits dans les groupes de tâche 2 et 3. Il s'agira de développer des projets précis visant à étudier les voies de signalisation moléculaires de la résilience, avec comme axes de travail principaux : (1) la caractérisation des cellules souches cancéreuses, (2) l'analyse des dérégulations de l'épigénome responsables de l'expression des facteurs impliqués dans la résilience, (3) l'étude comparative du microenvironnement et de son rôle dans la capacité adaptative des cancers et (4) la manipulation expérimentale et/ou pharmacologique des voies de signalisation responsables de la plasticité cellulaire.

Le but de cette approche est d'attirer sur les thématiques du programme de jeunes chercheurs recrutés sur des critères d'excellence internationaux afin de renforcer notre vivier de compétences dans le domaine de la résilience thérapeutique, des mécanismes de la plasticité cellulaire et des cellules souches cancéreuses. Les jeunes chercheurs ainsi recrutés travailleront exclusivement sur des projets ciblés sur les objectifs du programme ERiCAN. Notre idée est de recruter des candidats avec un niveau d'excellence suffisant pour candidater sur des programmes d'émergence et/ou aux concours de recrutement chercheurs de l'Inserm ou du CNRS. Les candidats seront recrutés sur appel à candidature international selon des profils spécifiques basés sur les deux fiches de poste-type présentées ci-dessous (biologie moléculaire-épigénétique/biologie cellulaire-modèles expérimentaux). La sélection sera réalisée par un comité incluant les directeurs du programme, les responsables des groupes de tâches et un représentant du CLARA.

Cette stratégie a pour but de permettre d'utiliser les ressources du programme ERiCAN comme un tremplin pour amorcer des projets exploitant la richesse des modèles cellulaires développés par le programme. L'objectif à terme est ainsi de renforcer la visibilité internationale, l'impact scientifique du programme et sa capacité à lever des financements complémentaires. Ce programme postdoctoral génèrera également un effet levier en termes de financement, car il sera demandé aux équipes participant au programme de contribuer à l'environnement de ces chercheurs postdoctoraux par des ressources complémentaires via des candidatures à des appels d'offres appropriés.

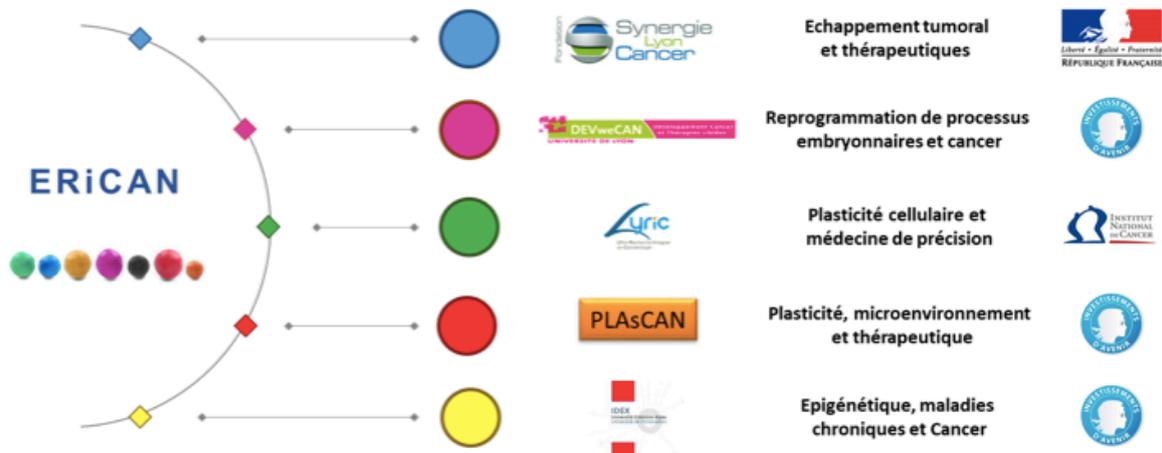


Les candidats enrôlés dans le programme postdoctoral bénéficieront d'un accompagnement de carrière en vue de leur candidature à des appels d'offres d'émergence, tels que les programmes ERC, ATIP-Avenir et « Amorçage de jeunes équipes » de la FRM, et/ou aux concours de recrutement de chercheurs. Cette stratégie d'émergence sera un pilier de l'intégration de la recherche menée conjointement à l'IAB et au CRCL, et un outil structurant pour la création à moyen terme d'un Institut des Thérapies de la Reprogrammation.

L'école postdoctorale ERiCAN constituera un investissement d'avenir majeur, essentiel pour l'exploitation des modèles développés par le programme et pour le succès à moyen terme des projets translationnels visant à exploiter ces modèles en vue d'applications précliniques et cliniques.

ERiCAN : un projet conjoint IAB / CRCL

ERiCAN est un projet conjoint des deux plus grands centres de recherche en cancérologie de la région Auvergne-Rhône-Alpes : le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, Lyon) et l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, Grenoble). Regroupant un ensemble de plus de 700 collaborateurs, dont environ 240 chercheurs, ces centres déploient une offre de recherche intégrée couvrant toutes les échelles du vivant, de la molécule à la personne, et intégrant la recherche fondamentale, translationnelle, clinique et l'innovation.



Le projet proposé par ERiCAN rassemble au sein d'un même programme les expertises et les ressources de deux centres de recherche reconnus comme des leaders internationaux dans la biologie des cellules souches, la reprogrammation des cellules cancéreuses lors de la transition épithéliale-mésenchyme, la réponse immunitaire et inflammatoire des cancers, l'épigénétique et la dynamique de la chromatine, l'adhésion cellulaire et la mécano-transduction des contraintes micro-environnementales par les cellules cancéreuses. Les deux instituts ont développé des plateformes technologiques de haut niveau dans le domaine de la génomique, de l'épigénomique, de la microscopie optique avancée, de la bio-informatique, de la modélisation du cancer chez l'animal, de la pathologie moléculaire et du criblage pharmacologique. Ces équipes, plateformes et les ressources hospitalières auxquelles elles s'adossent ont fait leurs preuves en matière de collaborations et de partenariats, notamment dans le cadre d'initiatives et de programmes de recherche couronnés de succès et coordonnés par le CLARA.

L'action du Fonds de dotation MSDAVENIR & du CLARA



Inauguré en mars 2015 par le Président de la République française, MSDAVENIR est un fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant. Doté de 75 millions d'euros, il ambitionne de contribuer à faire émerger les prochaines grandes innovations scientifiques dans le domaine de la santé en renforçant les liens, les échanges et la confiance entre les acteurs publics et privés.

MSD a choisi la France, reconnue pour l'excellence de sa recherche scientifique et de son système de soins, pour encourager ce nouvel élan. Par le nombre et l'importance des projets soutenus, MSDAVENIR est le premier fonds privé de soutien à la recherche en Europe.

MSDAVENIR soutient les projets des grands instituts, les plus prometteurs dans leur domaine. Ils portent en eux les espoirs de guérison de nombreux patients. En trois ans, le fonds a contribué au lancement de plus de 60 programmes de recherche répartis sur l'ensemble du territoire, dans sept domaines thérapeutiques majeurs :

- Diabète
- Cardio-métabolisme / vasculaire
- Immunologie –rhumatologie
- Génétique
- Infectiologie
- Neurologie
- Oncologie
- Parcours patients

Chacun des programmes soutenus, sélectionné pour son excellence, répond aux critères suivants :

- L'impact attendu sur la recherche
- L'originalité de son approche et son caractère innovant
- Son succès potentiel

MSDAVENIR est présidé par Cyril SCHIEVER, Président-directeur général de MSD France et Dr. Dominique BLAZY, Directeur médical de MSD France. Un comité scientifique composé de personnalités choisies pour leur connaissance du système de recherche et de soins français, participe à la sélection des projets.

En savoir plus : www.MSDAVENIR.fr

Le CLARA fédère les acteurs du réseau

Depuis 2003, le Cancéropôle CLARA fédère les chercheurs académiques, cliniciens et les industriels de la région Auvergne Rhône-Alpes. Aujourd'hui, il au service d'une stratégie régionale, nationale et internationale de lutte contre le cancer.

Ainsi, son objectif est le transfert rapide des découvertes vers les patients ainsi que la valorisation économique de la recherche. Également, la recherche en sciences humaines et sociales et santé publique occupe une place grandissante, considérant ainsi le patient au cœur de la Recherche.

Le CLARA propose des offres de services

Le CLARA s'engage auprès de l'ensemble des acteurs du réseau pour favoriser leur décroisement et les collaborations. Ainsi, il accompagne les projets de recherche par le biais d'offres de services structurées et élaborées en adéquation avec leurs besoins.

Ainsi, six programmes de soutien sont proposés aux membres du réseau.



Le CLARA vise à fédérer les acteurs de la cancérologie de la région. Ainsi, par ses actions, il se place comme étant un acteur leader de la recherche et du transfert en cancérologie en Auvergne-Rhône-Alpes.

Il poursuit son développement selon deux objectifs :

- Être au cœur des relations entre chercheurs, cliniciens et entrepreneurs,
- Être en parallèle, en synergie avec l'écosystème de structures de valorisation. Celui-ci comprend aussi bien les incubateurs que pôles de compétitivité, mais aussi les universités, les EPST et le milieu associatif.

En savoir plus : www.canceropole-clara.com

À propos de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB)

Regroupant 19 équipes, l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, anciennement Institut Albert Bonniot) est un institut de renommée internationale dans la recherche biomédicale fondamentale et translationnelle, reconnu pour ses publications de très haut niveau (plus de 1 000 sur les 5 dernières années) et son impact sur le développement de start-ups dans le domaine des biotechnologies. La stratégie scientifique repose sur trois axes : Épigénétique, Maladies chroniques et Cancer. Le périmètre d'action de l'IAB couvre une gamme d'expertises scientifiques depuis le continuum biologique des molécules jusqu'aux populations. L'Institut pour l'Avancée des Biosciences est un centre labélisé Inserm, CNRS et Université Grenoble Alpes. En savoir plus : iab.univ-grenoble-alpes.fr / @IAB_Officiel

À propos du Centre de recherche en cancérologie de Lyon (CRCL)

Regroupant 24 équipes, le Centre de Recherche en cancérologie de Lyon est un institut de renommée internationale dans le domaine de la recherche en Cancérologie fondamentale et appliquée. Les travaux entrepris par les chercheurs du CRCL ont conduit à plus de 1200 publications internationales au cours de ces 5 dernières années et ont été à l'origine de la création de 6 start-ups dans le domaine biomédical. Les thématiques de recherche prioritaires du CRCL reposent sur la caractérisation des mécanismes permettant aux cellules précancéreuses et cancéreuses d'échapper aux systèmes de protection de l'organisme, avec l'objectif d'identifier de nouvelles cibles et de développer des approches thérapeutiques innovantes. Le Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL, UMR Inserm 1052 CNRS 5286 - Centre Léon Bérard) est une structure de recherche sur le cancer labellisée par l'Université Lyon 1, l'Inserm, le CNRS, le Centre Léon Bérard et avec pour partenaire hospitalier les Hospices Civils de Lyon (HCL). En savoir plus : crcl.fr / @crcl

À propos de MSDAVENIR

MSDAVENIR est un fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant, créé en mars 2015 et doté de 75 millions d'euros sur trois ans. À travers la conclusion de partenariats, ce fonds a pour mission de faire progresser la recherche tant sur des sujets scientifiques que dans des domaines sociétaux liés à la recherche, l'éducation ou la santé. En savoir plus : www.msdavenir.fr

À propos du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA)

Le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) est une initiative lancée et financée par les pouvoirs publics (Institut National du Cancer, Collectivités territoriales et le Fonds Européen de Développement Régional). Il s'inscrit dans le cadre des Plans Cancers nationaux et vise à développer la recherche en oncologie en Auvergne-Rhône-Alpes. Depuis 2003, le CLARA fédère les acteurs académiques, cliniques et industriels à l'échelle de la région, au service d'une stratégie régionale, nationale et internationale de lutte contre le Cancer dans un double objectif : le transfert rapide des découvertes vers les patients et la valorisation économique de la recherche. Outre son engagement auprès de l'ensemble des acteurs de la Recherche pour favoriser leur décroisement et les collaborations, le Cancéropôle accompagne les projets par le biais d'une offre de services structurée et élaborée en adéquation avec leurs besoins. Le CLARA développe également des actions en faveur de l'ouverture de la recherche vers les sciences humaines et sociales et les questions de santé publique, mettant ainsi le patient au cœur de la recherche. En savoir plus : www.canceropole-clara.com / @canceroCLARA

Contacts presse

IAB

Amélie FAUCONNET
Responsable de la communication
Tél. 06 16 37 38 09
amelie.fauconnet@univ-grenoble-alpes.fr

Charlotte SAGNE
Coordinatrice projet ERiCAN
Tél. 06 29 76 45 67
charlotte.sagne@univ-grenoble-alpes.fr

CRCL / Centre Léon Bérard

Nathalie BLANC
Responsable de la communication
Tél. : 04 78 78 51 43 / 06 77 94 38 36
nathalie.blanc@lyon.unicancer.fr

MSDAVENIR

Julien AGUIAR
Responsable de la communication externe
Tél. 06 20 31 13 49
julien.aguiar@msd.com

CLARA

Gwenaëlle PARET
Chargée de communication
Tél. : 04 37 90 17 24
gparet@canceropole-clara.com